



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
(11) 공개번호 10-2007-0039041
(43) 공개일자 2007년04월11일

(21) 출원번호 10-2007-7000734
(22) 출원일자 2007년01월11일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2007년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/006990 (87) 국제공개번호 WO 2006/002886
국제출원일자 2005년06월29일 국제공개일자 2006년01월12일

(30) 우선권주장 10 2004 032 103.5 2004년07월01일 독일(DE)
10/890,707 2004년07월14일 미국(US)

(71) 출원인 그뤼넨탈 게엠베하
독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6

(72) 발명자 바르톨로모이스, 요하네스
독일, 52080 아헨, 뷔르그회엔베그 5
쿠젤만, 하인리히
독일, 52068 아헨, 블뤼처플라쯔 7

(74) 대리인 김윤배
이범일
조영신

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) (1알,2알)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀을 함유하는 남용에 대해 예방된 경구 제형

(57) 요약

본 발명은 1일 1회 투여를 위한, (1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀의 조절된 방출을 갖는 남용-방지 경구 제형에 관한 것으로, 상기 제형은 활성성분 및/또는 그것의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 화합물(A), 적어도 하나의 합성 및/또는 천연 중합체(C), 지연된-방출 보조물질, 임의로 추가의 생리적으로 허용가능한 보조물질(B) 및 임의의 왁스(D)를 포함하고, 여기서 각 경우의 제형은 적어도 500N, 바람직하기는 적어도 750N의 파괴응력을 나타낸다. 제형은 적어도 하나의 하기의 남용-방지 성분들 (a)~(f)를 함유한다: (a) 적어도 하나의, 비내통로 및/또는 인두를 자극하는 물질, (b) 적어도 하나의 증점제, (c) 적어도 하나의 남용가능성을 갖는 활성성분에 대한 길항제, (d) 적어도 하나의 구토제, (e) 적어도 하나의 혐오제로서의 염료, (f) 적어도 하나의 쓴 물질.

특허청구의 범위

청구항 1.

(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀의 조절된 방출을 갖는 남용-방지 경구 제형(dosage)으로, 상기 제형이 활성성분 및/또는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 그들의 염 또는 유도체(A), 하나 이상의 합성 및/또는 천연 중합체(C), 임의로 하나 이상의 지연된-방출 매트릭스 재료 및/또는 임의로 하나 이상의 지연된-방출 코팅, 하나 이상의 추가의 생리적으로 허용가능한 보조물질(B), 임의로 하나 이상의 왁스(D)를 포함하고, 성분(C) 또는 (D)는 각각의 경우에서 500N 이상의 파괴응력을 나타내는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 2.

제1항에 있어서, 염산염, 황산염, 브롬화수소산염, 사카린산염, 메탄술폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산, 만델린산, 푸마르산, 락트산, 시트르산, 글루타민산 또는 아스파르트산의 염 및 활성성분이 염으로서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 활성성분의 염산염이 염으로서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상응하는 에스테르, 에테르 및/또는 상응하는 아미드가 활성성분의 유도체로서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 활성성분의 상응하는 입체이성질체가 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 정제의 형태인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 정제로 압축성형 또는 캡슐로 포장되는, 다중입자형태, 특히 미세정제, 미세펠렛, 과립, 회전타원체, 비드 또는 펠렛의 형태인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체(C)는 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리(메타)아크릴레이트 및 그들의 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 중합체 또는 상기 중합체류 또는 중합체들의 대표적인 것들의 2개 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 폴리알킬렌 옥사이드는 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드 및/또는 폴리프로필렌 옥사이드인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 10.

제1항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드가 중합체(C)로서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체(C)는 수용성 또는 수-팽창성 중합체인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 옥사이드(C)는 최소한 5백만의 분자량을 갖는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 13.

제12항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드(C)의 분자량은 최소한 백만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 14.

제12항에 있어서, 폴리에틸렌 옥사이드(C)의 분자량은 백만~천오백만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 15.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 성분(C)는 제형 전체량에 대하여, 최소한 20중량%의 양, 바람직하기는 35~99.9 중량%의 양, 특히 바람직하기는 최소한 50중량%, 매우 바람직하기는 최소한 60중량%인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 16.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 왁스(D)는 연화점이 최소한 60℃인, 하나 이상의 천연, 반-합성 및/또는 합성 왁스인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 17.

제16항에 있어서, 상기 왁스(D)는 카르나우바 왁스 또는 밀랍인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 18.

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 성분(들) (C) 및 임의의 (D)는, 제형이 최소한 500N의 파괴응력을 나타내도록 하는 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 19.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성성분은 지연된-방출 매트릭스에 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 성분(C) 및/또는 성분(D)는 또한 지연된-방출 매트릭스 성분으로서 작용하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 21.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 보조물질(B)은 지연된-방출 매트릭스의 재료로서 작용하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 22.

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 코팅, 바람직하기는 지연된-방출 또는 맛-은폐 코팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 23.

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 보조물질(B)로서 하기의 남용-방지 성분 (a)~(f) 중 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형:

- (a) 하나 이상의, 비내통로 및/또는 인두를 자극하는 물질,
- (b) 필수 최소량의 수용액의 도움으로, 바람직하기는 제형으로부터 얻어진 수성 추출물로서, 추가량의 수용액에 도입될 때 바람직하기는 가시적으로 구별할 수 있도록 남는 겔을 형성하는, 하나 이상의 증점제,
- (c) 하나 이상의, 남용 가능성이 있는 활성성분에 대한 길항제,
- (d) 하나 이상의 구토제,
- (e) 하나 이상의, 혐오제로서의 염료
- (f) 하나 이상의 쓴 물질.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 성분(a)에 따른 자극제는 타는듯함, 가려움, 재채기 충동, 분비물 형성의 증가 또는 이들 자극 중 2개 이상의 조합을 일으키는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 25.

제23항 또는 제24항에 있어서, 성분(a)에 따른 자극제는 최소한 하나의 매운 물질 약물의 하나 이상의 구성성분들을 기재로 하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 26.

제25항에 있어서, 매운 물질 약물은 마늘(*Allii sativi bulbus*), 아사룸 뿌리 및 잎(*Asari rhizoma cum herba*), 창포 뿌리(*Calami rhizoma*), 고추(*Capsici fructus*), 카옌 고추(*Capsici fructus acer*), 심황 뿌리(*Curcumae longae rhizoma*), 자바 삼황 뿌리(*Curcumae xanthorrhizae rhizoma*), 양강근 뿌리(*Galangae rhizoma*), 육두구(*Myristicae semen*), 후추(*Piperis nigri fructus*), 백겨자씨(*Sinapis albae semen*), 흑겨자씨(*Sinapis nigri semen*), 봉아술 뿌리(*Zedoariae rhizoma*) 및 생강 뿌리(*Zingiberis rhizoma*)로 이루어진 군, 특히 바람직하기는 고추(*Capsici fructus*), 카옌고추(*Capsici fructus acer*) 및 후추(*Piperis nigri fructus*)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약물인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 27.

제25항 또는 제26항에 있어서, 매운 물질 약물의 구성성분은 o-메톡시(메틸)페놀 화합물, 산 아마이드 화합물, 머스타드 오일 또는 황화물 또는 이와 같은 화합물로부터 유래된 것으로서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 28.

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 매운 물질 약물의 구성성분은 머리스티신, 엘레미신, 이소유게놀, β -아사론, 사프롤, 진저롤, 크산토리졸(*xanthorrhizol*), 캡사이시노이드, 바람직하기는 캡사이신, 피페린, 바람직하기는 트랜스피페린, 바람직하기는 비-휘발성 머스타드 오일, 특히 바람직하기는 p-히드록시벤질 머스타드 오일, 메틸메르캅토 머스타드 오일 또는 메틸술포닐 머스타드 오일을 기재로 하는 글루코시놀레이트, 및 이들의 구성성분으로부터 유도된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 29.

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 성분(b)는 11중량% 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(*Avicel®RC 591*), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(*Blanose®*, *CMC-Na C300P®*, *Frimulsion BLC-5®*, *Tylose C300 P®*), 폴리아크릴산(*Carbopol®980 NF*, *Carbopol®981*), 구주콩나무가루(*Cesagum®LA-200*, *Cesagum®LID/150*, *Cesagum®LN-1*), 감귤류 또는 사과의 펙틴(*Cesapectin® HM Medium Rapid Set*), 왁시 옥수수 전분(*C*Gel 04201®*) 알긴산 나트륨(*Frimulsion ALG(E401)®*), 구아(*guar*)가루(*Frimulsion BM®*, *Polygum 26/1-75®*), 이오타-카라게닌(*Frimulsion D021®*), 카라야 고무, 쥘란 고무(*Kelcogel F®*, *Kelcogel LT100®*), 갈락토만난(*Meyprogat 150®*), 타라 스톤 가루(*Polygum 43/1®*), 프로필렌 글리콜 알기네이트(*Protanal-Ester SD-LB®*), 사과 펙틴, 소듐 히라우로네이트, 트라가칸트, 타라고무(*Vidogum SP 200®*), 발효 다당류 웰란 고무(*K1A96*), 크산검(*Xantural 180®*)을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 증점제인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 30.

제23항 또는 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성분(c)는 하나 이상의 오피오이드(*opiod*) 길항제인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 31.

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 성분(d)에 따른 구토제는 토근(ipeccac)의 하나 이상의 구성성분, 바람직하기는 에메틴 구성성분, 및/또는 아포모르핀을 기재로 하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 32.

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 성분(e)는 하나 이상의 생리적으로 허용가능한 염료인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 33.

제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 성분(f)는 방향족 오일, 바람직하기는 페퍼민트 오일, 유칼립투스 오일, 쓴 아몬드 오일, 멘톨 및 그들의 혼합물, 바람직하기는 레몬, 오렌지, 라임, 포도의 과일향 물질 및 그들의 혼합물, 및 그들의 2개 이상의 성분의 혼합물, 디나토니움 벤조에이트 및 그들의 2개 이상의 성분들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 쓴 물질인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 34.

제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성성분(A)는 바람직하기는 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)와 직접 접촉 없이, 그들로부터 공간적으로 떨어져 존재하고, 여기서 활성성분 또는 활성성분들(A)는 바람직하기는 하나 이상의 서브유닛(X)에 존재하고 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)는 하나 이상의 서브유닛(Y)에 존재하고, 제형이 올바르게 투여되었을 때, 서브유닛(Y)로부터의 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)는 신체에 또는 섭취시에 그들의 효과를 나타내지 않는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 35.

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 제형의 제조방법으로,

(1) 성분(A), (C), 임의의 (D) 및 임의의 지연된-방출 매트릭스 화합물을 혼합하고, 여기서 임의로 존재하는 성분 (a)~(f)는, 필요에 따라, 성분 (C) 및 임의의 (D)와 별도로 혼합되고,

(2) 생성된 혼합물 또는 혼합물들을, 임의로 펠렛화 후에, 열에 노출하기 전 또는 동시에 힘을 적용하여 제형으로 형성하고, 지연된-방출 코팅을 임의로 제공하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 상기 펠렛화는 용융법에 의해 실시되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 37.

제35항에 있어서, 상기 펠렛화는 습식 펠렛화에 의해 실시되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 38.

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 제형의 제조방법으로,

- (1) 성분(A), (C), 임의의 (B) 및 임의의(D) 및 임의의 지연된-방출 매트릭스 화합물과 임의로 별개의 혼합물로서 존재하는 성분(a)~(f)를 함유하는 혼합물을 힘의 적용에 의해 성형품으로 형성하고,
- (2) 얻어진 성형품을 임의로 단일과립화하고 그리고 임의로 각 경우에 크기별로 등급화하
- (3) 성형품을 최소한 성분(C)가 연화될 때까지 가열한 후 또는 가열 중, 성형품이 최소한 500N의 파괴강도를 나타낼 때까지 힘의 작용에 노출시키고,
- (4) 코팅, 임의의 지연된-방출 또는 맛-은폐 코팅을 임의로 제공하고 그리고 성형품을 임의로 모두 함께 다시 혼합하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 39.

제35항 내지 제38항 중 어느 하나의 항에 따른 제조방법으로 얻을 수 있는 제형.

명세서

기술분야

본 발명은 1일 1회 투여를 위해 활성성분 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸프로필)페놀의 방출이 조절되는 남용-방지 경구 제형에 관한 것으로, 상기 경구 제형은 활성성분 및/또는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 그들의 유도체(A), 적어도 하나의 합성 또는 천연 폴리머(C), 임의로 지연된-방출 매트릭스 물질, 임의의 생리적으로 허용가능한 보조물질(B) 및 임의의 왁스(D)를 포함하고, 각각의 경우 성분 (C)또는 (D)는 적어도 500N의 파괴응력을 나타낸다.

배경기술

이 활성성분은 또한 우수한 고통-완화 작용과 별도로, 남용 잠재력을 나타내고, 즉 이것은 남용자에 의해 그것의 의도된 목적에 상응하지 않는 작용을 가져오도록 사용될 수 있다. 따라서 이 활성성분은 남용자에 의해, 예를 들면 수면상태 또는 병적 쾌감 상태를 유도하도록 사용된다.

활성성분을 함유하는 이들 제형은 예를 들면, 만성 통증 또는 종양에 의한 통증과 같은 장기적인 치료에 주로 사용된다. 장기간-치료 중에, 특히, 환자가 양호한 삶의 질을 즐길 수 있는 것이 중요하다. 환자의 삶의 질을 개선하는 수단은 1일 1회 투여를 허용하는 제형을 포함한다. 그러나, 활성성분의 연장된 방출을 제공하는 제형은, 비교적 많은 활성성분의 양 때문에, 특히 남용자에게 가능한 한 신속히 원하는 수면상태 또는 병적쾌감의 상태를 유도하는데 매력적이다.

그러나, 상기 활성 성분을 함유하는 지연된-방출 제형은 남용되어 많은 양이 경구적으로 취해진 경우에도 대부분 남용자에 의해 요구되는 흥분을 일으키지 않으므로, 예를 들면 정제 또는 캡슐제 형태의 이들 제형은 또한 남용의 목적으로 남용자에게 분쇄, 예를 들면 연마되고, 코로 흡입되거나 또는 바람직하기는 이 방법으로 얻어진 분말로부터 활성성분들이 수성 용액에 의해 추출되고 생성된 용액은 임의로 탈지면 또는 셀룰로스성 솜으로 여과시킨 후 비경구적으로, 특히 정맥내로 투여된다. 이런 형태의 투여는 경구적 또는 비내 남용보다 활성성분의 수준에서 더욱 강화된 증가를 가져오고, 남용자에게 요구되는 결과, 즉 흥분을 가져온다.

US-A-4,070,494는 남용을 막기 위해 제형에 팽창제를 첨가하는 것을 제안하였다. 그 안의 사용된 활성성분을 추출하기 위해 물이 첨가되면, 이 약제가 팽창하고 겔로부터 분리된 여과액은 오직 소량의 활성성분만을 갖도록 한다.

WO 95/20947에 기재된 다층정제는 비경구적 남용을 막기 위한 유사한 접근법을 기초로 하고, 상기 정제는 남용의 잠재력을 갖는 활성 성분과, 각각 다른 층에 있는 하나 이상의 겔 형성제를 함유한다.

WO 03/015531 A2는 비경구적 남용을 막기 위한 다른 접근법을 개시한다. 활성성분으로서의 진통제 오피오이드(opioid)와 염료를 함유하는 제형이 여기에 기재된다. 제형의 변형에 의해 방출되는 색은 남용자가 변형된 제형을 이용하는 것을 단념시키기 위한 의도이다.

남용을 어렵게 하는 또 다른 알려진 방법은 제형에, 예를 들면 날록손 또는 날트렉손과 같은 활성성분에 대한 길항제 또는, 예를 들면, 토근제(ipecac) 또는 쓴 물질과 같은 생리적 방어반응을 야기하는 화합물을 첨가하는 것을 포함한다.

그러나, 지금까지 대부분의 경우, 남용을 위해서는 활성성분의 방출이 조절된 제형을 분말화하는 것이 요구되기 때문에, 본 발명의 목적은 잠재적 남용자에게 통상적으로 이용될 수 있는 수단에 의한 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-페닐)페놀의 조절된 방출을 갖는 제형의 남용에 앞서는 분쇄화를 어렵게 하거나 또는 막고, 이 방법으로 올바르게 투여되었을 때는 1일 1회 복용으로 원하는 약제학적 작용을 보장하지만, 활성성분을 단순한 분쇄에 의해 남용에 적절한 형태로 전환할 수 없는, 활성성분의 제형을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

이 목적은 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀의 조절된 방출을 갖는 본 발명에 따른 남용-방지 경구 제형의 제조에 의해 달성되었고, 이 제형은, 활성성분 및/또는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 그들의 화합물, 바람직하기는 염 또는 유도체, 바람직하기는 에스테르, 에테르 또는 아마이드 및 상응하는 입체 이성질체 및/또는 상응하는 그들의 약제학적으로 허용가능한 화합물 또는 유도체(A) 이외에, 적어도 하나의 합성 및/또는 천연 중합체(C), 적어도 하나의 지연된-방출 보조물질(E), 임의의 적어도 하나의 추가의 생리적으로 허용가능한 보조물질(B) 및 임의의 왁스(D)를 포함하고, 각각의 경우에서 성분 (C) 또는 (D)는 적어도 500N, 바람직하기는 적어도 750N의 파괴응력을 나타낸다.

제형이, 바람직하기는 적어도 500N, 바람직하기는 적어도 750N의 최소 파괴응력을 나타내는 양으로, 언급된 최소 파괴응력(본 출원에 기재된 방법에 따라 측정)을 갖는 성분 (C) 및 임의의 (D)를 사용함에 의해, 통상의 수단으로의 제형 분말화 및 이후의 남용, 바람직하기는 비내 또는 비경구적 남용은 상당히 어렵거나 또는 예방될 것이다.

제형의 충분한 분쇄 없이 비-위험한 비경구적, 특히 정맥내 또는 비내 투여는 불가능하고 또는 이 제형으로부터 활성성분의 추출은 남용자에게 너무 오래 걸리고, 또는 자동방출이 일어나지 않으므로, 남용된 경구 투여에 의해 얻어지는 흥분은 없거나 불충분하다.

본 발명에 따라, 분쇄는 남용자에게 일반적으로 이용가능한 통상적인 수단, 예를 들면 막자와 막자사발, 햄머, 나무망치 또는 힘의 적용에 의해 분말화 하기 위한 통상의 수단으로 제형을 분말화하는 의도로 선택된다.

그러므로, 본 발명에 따른 제형은 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀의 비경구적, 비내적 및/또는 경구적 남용을 막기에 적절하다. 활성성분은 진통적으로 활성인 약제학적 제제로서 EP-A-0 693 475에 알려져 있다.

활성성분 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀은 이와 같이, 즉 유리 염기로서만 사용되는 것은 아니며, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 특히 아마이드, 에스테르 또는 에테르와 같은 약제학적으로 허용가능한 유도체, 및/또는 상응하는 입체이성질체 및/또는 상응하는 그들의 약제학적으로 허용가능한 화합물 중 하나의 형태일 수 있다. 활성 성분의 제조는 EP-A-0 693 475 A1에 알려져 있다.

본 발명에 따른 제형에서, 활성성분의 함량은 바람직하기는 0.5~80중량%, 특히 바람직하기는 10~40중량%, 더욱 바람직하기는 5~50중량%이다.

본 발명에 따른 제형은 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀을 그것으로 및/또는 약제학적으로 허용가능한 화합물을, 통상적으로 제형 또는 투여단위 당 (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀로서 산출하여 5~1,000mg, 특히 5~800mg, 더욱 바람직하기는 5~600mg으로 함유한다.

본 발명에 따르면, 활성 성분의 약제학적으로 허용가능한 염은, 약제학적으로 사용될 때, 특히 포유동물 또는 인간, 특히 인간에게 올바르게 투여될 때, 생리적으로 허용가능하다. 이와 같은 약제학적 염은, 예를 들면, 무기 또는 유기산의 염, 예

를 들면, 바람직하기는 염산염, 브롬화수소산염, 사카린산염, 황산염, 메탄술폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산, 만델린산, 푸마르산, 락트산, 시트르산, 글루타민산 및/또는 아스파르트산의 염이고, 더욱 특별히는 염산염이 염으로서 사용된다.

본 발명에 따른 제형에 요구되는 파괴응력을 달성하기 위해, 본 발명에 개시된 방법을 사용하여 측정된 파괴응력이 적어도 500N, 바람직하기는 750N인 하나의 합성, 반-합성 및/또는 천연 중합체(C)가 사용된다. 바람직하기는, 이 목적을 위해 적어도 하나의 중합체는 폴리알킬렌 옥사이드류, 바람직하기는 폴리메틸렌 옥사이드류, 폴리에틸렌 옥사이드류, 폴리프로필렌 옥사이드류, 폴리올레핀, 바람직하기는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리(메타)아크릴레이드, 그들의 공중합체, 및 적어도 2개의 상기 중합체류 또는 중합체의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된다. 고분자량의 열가소성 폴리알킬렌 옥사이드가 바람직하다. 유동학적 측정법으로 측정한 분자량이 적어도 50만, 바람직하기는 적어도 백만, 특히 바람직하기는 백만~천오백만인 폴리에틸렌 옥사이드가 특히 바람직하다. 이들 폴리에틸렌 옥사이드는, 중합체 5중량% 수용액에서 모텔 RVF Brookfield 점도계(스핀들 No. 2/ 회전속도 2 rpm)를 사용하여 측정하였을 때 25℃에서 4500~17600 cP의 점도, 중합체 2중량% 수용액에서 상기 점도계(그러나, 스핀들 no. 1 또는 3/회전속도 10 rpm)를 사용하여 측정하였을 때 400~4000 cP, 또는 중합체 1중량% 수용액에서 상기 점도계(그러나, 스핀들 no. 2/회전속도 2 rpm)를 사용하여 측정하였을 때 1650~10000cP의 점도를 갖는다(비교. Handbook of Pharmaceutical Excipients by Raymond C. Rowe, among others, 4th edition, 2003, page 460).

중합체들은 바람직하기는 본 발명에 따른 제형을 생산하기 위한 분말로서 사용된다. 그들은 수용성 또는 수-팽창성일 수 있다.

바람직하기는, 성분(C)는 제형의 총중량에 대하여 20~99.9 중량%, 특히 바람직하기는 적어도 35중량%, 매우 특별히 바람직하기는 적어도 50중량%의 양으로 사용된다.

보조물질(B)로서, 고형 제형의 제제화를 위해 통상적으로 알려진 보조물질이 사용될 수 있다. 바람직하기는, 이들은 폴리에틸렌 글리콜과 같은 가소제, 아래와 같이, 활성성분의 방출에 영향을 미치는 보조물질, 바람직하기는 소수성 또는 친수성, 바람직하기는 친핵성 중합체, 매우 바람직하기는 히드로프로필메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스, 및/또는 항산화제이다. 아스코르브산, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산의 염, 모노티오글리세롤, 아인산, 비타민 C, 비타민 E 및 그들의 유도체, 이황화나트륨, 특히 바람직하기는 부틸화 히드록시톨루엔(BHT) 또는 부틸화 히드록시아니솔(BHA) 및 α -토코페롤이 항산화제로서 적절하다.

항산화제는 바람직하기는 제형의 총중량에 대하여 0.01~10중량%, 바람직하기는 0.03~5중량%의 양으로 사용된다.

더우기, 상기 중합체 이외에, 본 발명에 기재된 방법을 사용하여 측정된 파괴응력이 적어도 500N, 바람직하기는 750N인 적어도 하나의 천연, 반-합성 또는 합성 왁스(D)가 본 발명에 따른 제형의 필요한 파괴응력을 달성하기 위해 부가적으로 사용될 수 있다. 적어도 60 °C의 연화점을 갖는 왁스가 바람직하다. 카르나우바 왁스 및 밀납이 특히 바람직하다. 카르나우바 왁스가 가장 바람직하다. 카르나우바 왁스는 카르나우바 야자식물의 잎에서 얻어지는 천연왁스로 거의 90℃의 연화점을 갖는다. 왁스성분을 추가적으로 사용할 때, 후자는 적어도 하나의 중합체(C), 바람직하기는 폴리에틸렌 옥사이드와 함께, 본 명세서에 언급된 방법을 사용하여 측정되었을 때 제형이 적어도 500N, 바람직하기는 적어도 750N의 파괴응력을 나타내는 양으로 사용된다.

본 발명에 따른 제형은 그들의 경도 때문에, 막자와 막자사발과 같은 통상의 분쇄수단을 사용하여 분말화될 수 없다는 것이 구별된다. 그것에 의해 경구, 비경구, 특히 정맥 또는 비내 남용은 모두 실질적으로 불가능하게 된다. 그러나, 본 발명에 따른 제형의 어느 가능한 남용을 막기 위해, 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 추가로 남용-복잡화 또는 남용-예방제를 보조물질(B)로서 함유할 수 있다.

따라서, 본 발명에 따른 남용-예방 제형은, 본 발명에 따라 사용된 활성성분에 더하여, 적어도 하나의 중합체(C)와 임의의 적어도 하나의 왁스(D), 보조물질(B)로서 하기의 성분들(a)~(e) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다:

(a) 적어도 하나의 비내 통로 및/또는 인두를 자극하는 물질,

(b) 적어도 하나의 증점제, 이것은, 필수 최소량의 수성액의 도움으로, 바람직하기는 제형으로부터 얻어진 수성 추출물로서, 추가량의 수성액에 도입될 때 바람직하기는 가시적으로 구별할 수 있게 남는 겔을 형성한다,

(c) 적어도 하나의 사용된 활성성분에 대한 길항제,

(d) 혐오제로서 적어도 하나의 염료,

(f) 적어도 하나의 쓴 물질.

성분(a) ~ (f)은 각각 추가로, 남용에 대한 본 발명에 따른 제형의 추가적 보호로서 독자적으로 적절하다. 따라서, 성분(a)는 바람직하기는 제형이 비내, 경구 및/또는 비경구적, 바람직하기는 정맥내 남용되는 것을 막는데 적절하고, 성분(b)는 비경구적, 특히 바람직하기는 정맥내 및/또는 비내 남용되는 것을 막는데 적절하고, 성분(c)는 비내 및/또는 비경구적, 특히 정맥내 남용되는 것을 막는데 적절하고, 성분(d)는 바람직하기는 비경구적, 특히 바람직하기는 정맥내, 및/또는 경구 및/또는 비내 남용되는 것을 막는데 적절하고, 성분(e)는 경구 또는 비경구적 남용에 대한 가시적 억제물로서 적절하고, 그리고 성분(f)는 경구 또는 비내 남용되는 것을 막는데 적절하다. 적어도 하나의 상기 성분들의 공동-사용을 통해, 본 발명에 따른 제형에 더욱 효과적으로 남용을 복잡하게 하는 것이 가능하다.

한 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 또한 성분 (a) ~ (f) 중 두 개 이상의 성분을 결합하여, 바람직하기는 (a), (b) 및 임의의 (c) 및/또는 (f) 및/또는 (e) 또는 (a), (b) 및 임의의 (d) 및/또는 (f) 및/또는 (e)의 결합물을 포함할 수 있다.

또 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 성분(a) ~ (f) 모두를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 제형이 남용에 대한 추가 보호로서 성분(a)를 포함한다면, 본 발명에 따라 고려될 수 있는 비내통로 및/또는 인두를 자극하는 물질은 비내통로 및/또는 인두를 통해 투여될 때, 남용자가 계속 투여를 원하지 않거나 할 수 없도록 하는 불쾌함, 예를 들면 타는 듯한, 또는 비내 분비 증가 또는 재채기 때문에 활성성분의 섭취를 물리적으로 방해하는 물리적 반응을 가져오는 물질이다. 통상적으로 비내통로 및/또는 인두를 자극하는 이러한 물질들은 비경구적으로, 특히 정맥주사로 투여될 때 매우 불쾌한 감각 또는 견딜 수 없는 통증을 가져올 수 있으므로, 남용자는 계속 투여를 원하지 않거나 할 수 없다.

특히 적당한 비내통로 및/또는 인두를 자극하는 물질은 타는듯함, 가려움, 재채기 충동, 분비물 형성의 증가 또는 이들 자극 중 적어도 두 개의 조합을 일으키는 것이다. 적당한 물질 및 통상적으로 사용되어질 이들의 양은 본 분야의 당업자들에게 알려져 있거나 또는 단순한 예비시험에 의해 확인될 수 있다.

비내통로 및/또는 인두를 자극하는 성분(a)의 물질은 바람직하기는 적어도 하나의 매운(hot) 물질 약물의 하나 이상의 성분들 또는 하나 이상의 식물부분을 기재로 한다.

상응하는 매운 물질 약물은 본 분야의 당업자에게 알려져 있고, 예를 들면 Hildebert Wagner 교수의 "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" 2nd revised edition, Gustav Fisher Verlag, Stuttgart-New York, 1982 pages 82 et seq.에 기재되어 있다. 상응하는 설명은 참조로서 도입되어 있고 본 발명의 일부로서 생각된다.

투여단위는 분리된 또는 분리가능한 투여단위를 의미하는 것으로 예를 들면, 정제 또는 캡슐제이다.

마늘(*Allii sativi bulb*), 아사룸 뿌리 및 잎(*Asari rhizoma cum herba*), 창포 뿌리(*Calami rhizoma*), 고추(*Capsici fructus*), 카옌고추(*Capsici fructus acer*), 심황 뿌리(*Curcumae longae rhizoma*), 자바 삼황 뿌리(*Curcumae xanthorrhizae rhizoma*), 양강근 뿌리(*Galangae rhizoma*), 육두구(*Myristicae semen*), 후추(*Piperis nigri fructus*), 백 겨자씨(*Sinapis albae semen*), 흑겨자씨(*Sinapis nigri semen*), 봉아술 뿌리(*Zedoariae rhizoma*) 및 생강 뿌리(*Zingiberis rhizoma*)로 이루어진 군, 특히 바람직하기는 고추(*Capsici fructus*), 카옌고추(*Capsici fructus acer*) 및 후추(*Piperis nigri fructus*)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 매운 물질 약물의 하나 이상의 성분들이 본 발명에 따른 제형에 성분(a)로서 첨가될 수 있다.

매운 물질 약물의 구성성분들은 o-메톡시(메틸)페놀 화합물, 산 아미드 화합물, 머스타드 오일 또는 설파이드 화합물 또는 그것으로부터 유래된 화합물을 포함한다.

특히 바람직하기는, 매운 물질 약물의 적어도 하나의 구성성분은 미리스티신, 엘레미신, 이소유게놀, α-아사론, 사프롤, 진저롤, 크산토리졸(*xanthorrhizol*), 캡사이시노이드, 바람직하기는 캡사이신, N-바닐릴-9E-옥타데센아미드, 디히드로캡사이신, 노르디히드로캡사이신, 호모캡사이신, 노르캡사이신과 같은 캡사이신 유도체, 피페린, 바람직하기는 트랜스피페

린, 바람직하기는 비-휘발성 머스타드 오일, 특히 바람직하기는 p-히드록시벤질 머스타드 오일, 메틸메르캅토 머스타드 오일 또는 메틸술포닐 머스타드 오일을 기재로 하는 글루코시놀레이트, 및 이들의 구성성분으로부터 유도된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명에 따른 제형은 바람직하기는 또한 상응하는 매운 물질 약물의 식물부분을 제형 단위의 전체 중량에 대하여 0.01~30중량%, 바람직하기는 0.1~0.5 중량%의 양으로 함유한다.

상응하는 매운 물질 약물의 하나 이상의 구성성분들이 사용된다면, 본 발명에 따른 제형에서 그들의 양은 제형 전체 중량에 대해 바람직하기는 0.001~0.005 중량%이다.

본 발명에 따른 제형의 남용을 추가적으로 막기 위한 또 다른 선택은 제형에 추가의 남용-방지 성분(b)으로서 적어도 하나의 증점제를 첨가하는 것으로, 수성액의 필수 최소량의 도움으로, 바람직하기는 제형으로부터 얻어진 수성 추출물로서 겔을 형성하므로 안전하게 투여하는 것이 실제적으로 불가능하고 바람직하기는 추가량의 수성액에 도입되면 가시적으로 구별가능하게 남는다.

본 발명의 목적으로, 가시적으로 구별가능한 것은, 필수 최소량의 수성액의 도움으로 형성된 활성 성분-함유 겔이 바람직하기는 피하주사바늘로 37°C에서 수성액의 추가량에 도입되었을 때, 실질적으로 불용성이고 점착성으로 남고, 비경구적으로, 특히 정맥주사로 안전하게 투여될 수 있는 방법으로는 똑바로 분산될 수 없다는 것을 의미한다. 재료는 바람직하기는 적어도 1분, 바람직하기는 적어도 10분 동안 가시적으로 구별될 수 있게 남는다.

겔의 점도 증가는 그것이 바늘을 통과하거나 또는 주입되는 것을 더욱 어렵게 또는 아주 불가능하게 만든다. 겔이 가시적으로 구별할 수 있게 남는다면, 이것은 추가량의 수성액에 도입되어, 예를 들면 혈액에 주사되어 얻어진 겔이 초기에 크게 점착성 실의 형태로 남고, 이것이 기계적으로 작은 단편으로 부서지는 동안 비경구적으로, 특히 정맥주사로 안전하게 투여될 수 있는 방법으로 분산되거나 용해될 수 없다는 것을 의미한다. 적어도 하나의 추가의 성분 (a), (d)~(f)와 결합하여, 이것은 추가적으로 원하지 않는 타는 듯한, 구토, 나쁜 맛 및/또는 가시적 억제물 가져온다.

이와 같은 겔의 정맥내 투여는 대체로 남용자의 건강에 대한 심각한 손상과 관련된 혈관의 폐색을 가져온다.

증점제가 본 발명에 따른 제형에 사용하기 위한 성분(b)로서 적당한지를 입증하기 위해, 활성성분을 증점제와 혼합하고 25°C에서 물 10ml에 현탁시킨다. 이것으로 상기 조건을 만족하는 겔이 형성되면, 해당하는 증점제는 본 발명에 따른 제형의 남용을 예방하거나 막는데 적당하다.

성분(b)가 본 발명에 따른 방법으로 얻어진 제형에 첨가되면, 바람직하기는 하나 이상의 증점제가 사용되고, 이것은 11중량% 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(Avicel®RC 591), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300P®), 폴리아크릴산(Carbopol®980 NF, Carbopol®981), 구주콩나무가루(Cesagum®LA-200, Cesagum®LID/150, Cesagum®LN-1), 바람직하기는 감귤류 또는 사과로부터의 펙틴(Cesapectin®HM Medium Rapid Set), 왁시 옥수수 전분(C*Gel 04201®) 알긴산 나트륨(Frimulsion ALG(E401)®), 구아(guar)가루(Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), 이오타-카라게난(Frimulsion D021®), 카라야 고무, 겔란 고무(Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), 갈락토만난(Meyprogat 150®), 타라 스톤 가루(Polygum 43/1®), 프로필렌 글리콜 알기네이트(Protanal-Ester SD-LB®), 소듐 히라우로네이트, 트라가칸트, 타라고무(Vidogum SP 200®), 발효 다당류 웰란 고무(K1A96), 크산검(Xantural 180®)과 같은 크산을 갖는 미세결정성 셀룰로스를 포함하는 군으로부터 선택된다. 크산이 특히 바람직하다. 괄호 안의 이름은 그 물질이 상업적으로 알려져 있는 상품명이다. 일반적으로, 바람직하기는 상기 증점제(들)의 전체 제형량에 대해 0.1~20중량%, 특히 바람직하기는 0.1~15중량%가 상기 조건을 만족시키기에 충분하다.

성분(b), 증점제는 본 발명에 따른 제형에 투여 단위당 적어도 5mg의 양으로 존재하는 것이 바람직하다.

본 발명의 특히 바람직한 구현예에서, 성분(b)로서 사용되는 증점제는 제형으로부터 수성액의 필수 최소량으로 추출되어, 공기방울에 둘러싸인 겔을 형성하는 것이다. 생성된 겔은 탁한 외관에 의해 구별되고, 이것은 잠재적 남용자에게 추가의 시각적 경고를 주고 남용자가 겔을 경구적으로 투여하는 것을 막는다.

성분(C)는 또한 임의의 추가의 증점제로서 역할을 할 수 있고, 수성액의 필수 최소량의 도움으로 겔을 형성할 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 제형의 증점제 성분과 다른 성분들을 서로 공간적으로 분리되도록 배열하는 것이 가능하다.

더우기, 남용을 방해하고 막기 위해, 본 발명에 따른 제형은 추가로 성분(c), 즉 사용된 활성성분에 대한 하나 이상의 길항제를 포함할 수 있고, 여기서 상기 길항제는 바람직하기는 본 발명에 따른 제형의 나머지 성분과 공간적으로 분리되고, 바르게 사용될 때에는 어떠한 효과도 발휘하지 않는다.

사용된 활성성분의 남용을 막기 위한 적당한 길항제는 당업자에게 알려져 있고 본 발명에 따른 제형에 그것 자체로 또는 상응하는 유도체의 형태로, 특히 에스테르 또는 에테르로 존재할 수 있고, 또는 상응하는 생리적으로 허용가능한 화합물의 형태로, 특히 그들의 염 또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다.

사용되는 길항제는 바람직하기는 날록손, 날트렉손, 날메펜, 날리드 및 날렉손을 포함하는 군으로부터 선택된 물질이고, 각각의 경우, 생리적으로 허용가능한 화합물의 형태, 특히 임의의 염기, 염 또는 용매화물의 형태일 수 있다. 성분(c)가 제공되는 상응하는 길항제 성분은 제형당, 즉 투여 단위당, 적어도 1mg, 특히 바람직하기는 3~100mg, 더욱 바람직하기는 5~50mg의 양으로 존재한다.

본 발명에 따른 제형은 바람직하기는 본 분야의 당업자에게 알려진 통상의 치료적 복용량 중에 길항제 성분을 포함하고, 특히 통상의 복용량과 비교하여 투여 단위당 이 투여량의 2배 또는 3배의 양으로 포함한다.

본 발명에 따른 제형의 남용을 추가로 방해 및 막기 위한 결합물이 성분(d)를 포함한다면, 이것은 적어도 하나의 구토제를 포함하고, 이것은 바람직하기는 본 발명에 다른 제형의 다른 성분들과 공간적으로 분리되어 배열되어 존재하고, 바르게 사용되었을 때는 신체에 그것의 효과를 나타내지 않도록 의도된다.

본 발명에 따른 제형의 추가적 남용을 막기 위한 적당한 구토제는 본 분야의 당업자에게 알려져 있고 본 발명에 따른 제형 그 자체로 또는 상응하는 유도체의 형태, 특히 에스테르 또는 에테르의 형태, 또는 각각의 경우 상응하는 생리적으로 허용가능한 화합물의 형태, 특히 그들의 염 또는 용매화물의 형태로 존재할 것이다.

토근의 하나 이상의 성분을 기재로 하는, 바람직하기는 성분 에메틴을 기재로 하는 구토제는 바람직하기는 예를 들면, Prof. Dr. Hildebert Wagner의 "Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe", 2nd revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982에 기재된 바와 같이, 본 발명에 따른 제형을 위해 고려되는 것이 바람직하다. 상응하는 문헌은 여기에 참조로서 도입되며 본 명세서의 일부로 간주된다.

본 발명에 따른 제형은 바람직하기는 성분(d)로서 구토제 에메틴을, 제형, 즉 투여 단위 당 적어도 3mg, 특히 바람직하기는 적어도 10mg 및 가장 바람직하기는 적어도 20mg의 양으로 포함할 수 있다.

아포모르핀이 추가의 내남용을 위한 구토제로서 바람직하게 사용될 수 있고, 바람직하기는 투여 단위 당 적어도 3mg, 특히 바람직하기는 적어도 5mg 및 가장 바람직하기는 적어도 7mg의 양으로 사용된다.

본 발명에 따른 제형이 추가의 남용-방지 보조물질로서 성분(e)를 함유한다면, 이와 같은 염료의 사용은 상응하는 수용액의 짙은 착색을 가져오고, 특히 비경구적으로, 바람직하기는 정맥내 투여를 위해 활성성분을 추출하려는 의도라면, 특히 그 착색물은 잠재적 남용의 억제물질로서 작용할 수 있다. 경구적 남용, 이것은 통상적으로 활성성분의 수성 추출물에 의해 시작되고, 이와 같은 착색에 의해 예방될 수 있다. 적절한 염료 및 필수 억제를 위해 요구되는 양은 WO 03/015531에서 발견될 수 있고, 여기서 상응하는 내용은 본 발명의 내용의 일부로 간주되어야 하며 참조로서 본 명세서에 도입된다.

본 발명에 따른 제형이 추가의 남용-방지 보조 물질로서 성분(f)을 함유한다면, 적어도 하나의 쓴 물질의 첨가와 그 결과 제형의 맛의 손상은 경구 및/또는 비내 남용을 추가적으로 예방한다.

알맞는 쓴 물질 및 사용하기에 효과적인 양은 US 2003/0064099에서 발견되고, 그것의 상응하는 내용은 본 출원의 내용으로 간주되어야 하며 본 명세서에 참조로서 도입된다. 알맞는 쓴 물질은 바람직하기는 방향성 오일, 바람직하기는 페퍼민트 오일, 유칼립투스 오일, 쓴 아몬드 오일, 멘톨, 과일향 물질, 바람직하기는 레몬, 오렌지, 포도 또는 그들의 혼합물의 향 물질, 및/또는 디나토니움 벤조에이트(Bitrex®)이고; 디나토니움 벤조에이트가 특히 바람직하다.

1일 1회 투여를 확실히 하기 위해, 본 발명에 따른 제형은 활성성분을 적어도 부분적으로 지연된-방출형태로 포함하고, 여기서 활성성분의 지연된-방출은 본 분야의 당업자에게 알려져 있는 통상의 재료와 방법으로, 예를 들면, 활성성분을 지연된-방출 매트릭스에 임베드시키거나 또는 하나 이상의 지연된-방출 코팅을 적용함에 의해 달성될 것이다. 그러나, 활성성

본 방출은 각 경우에 상기 조건에 만족되도록 조절되어야 하며, 예를 들면, 제형이 올바르게 투여되는 경우, 활성성분은 임의로 존재하는 성분 (c) 및/또는 (d)가 손상효과를 발휘하기 전에 실질적으로 완전히 방출된다. 특히, 활성성분의 방출은 적어도 24시간 동안 진통작용을 보장해야 한다.

본 발명에 따른 제형으로부터 활성성분의 방출이 적어도 하나의 지연된-방출 코팅의 도움으로 조절된다면, 지연된-방출 코팅은 본 분야의 당업자에게 알려진 통상의 방법으로 이루어질 것이다.

본 발명에 따른 제형의 바람직한 구현예에서, 지연된-방출코팅은 바람직하기는 수-불용성, 임의로 변형된 천연 및/또는 합성 폴리머 또는 천연, 반-합성 또는 합성 왁스 또는 지방 또는 지방산 알콜 또는 상기 성분들의 적어도 2개의 혼합물을 기재로 한다.

지연된-방출 코팅을 생성하기 위해, 수-불용성 폴리머는 바람직하기는 폴리(메타)아크릴레이트류, 특히 바람직하기는 폴리(C_{1-4})-알킬(메트)아크릴레이트, 폴리(C_{1-4})-디알킬아미노-(C_{1-4})-알킬(메트)아크릴레이트 및/또는 그들의 공중합체, 더욱 특히 바람직하기는 단량체의 몰비가 2:1인 에틸 아크릴레이트와 메틸 메타크릴레이트의 공중합체(Eudragit NE30D®), 단량체의 몰비가 1:2:0.1인 에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 트리메틸암모늄 메틸 메타크릴레이트 클로라이드의 공중합체(Eudragit RS®), 단량체의 몰비가 1:2:0.2인 에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 트리메틸암모늄 메틸 메타크릴레이트 클로라이드의 공중합체(Eudragit RL®) 또는 상기 공중합체의 적어도 2개의 혼합물을 포함한다. 이들 코팅 재료들은 30중량% 라텍스 분산액, 즉 Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® 또는 Eudragit RL30D®로 시판되며 바람직하기는 코팅 재료로서 사용된다.

마찬가지로, 본 발명에 따른 제형에 대한 지연된-방출 코팅의 생성을 위한 수-불용성폴리머로서, 임의로 추가의 보조 물질과 결합한 폴리비닐 아세테이트를 사용하는 것이 바람직하다. 이들은 상업적으로 폴리비닐 아세테이트 27중량%, 포비돈 2.5중량% 및 소듐라우릴설페이트 0.32중량%(Killicoat SR 30D®)을 함유하는 수성 분산물로서 얻을 수 있다.

추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 제형을 위한 지연된-방출 코팅은 수-불용성 셀룰로스 유도체, 바람직하기는 예를 들면 에틸셀룰로스나 같은 알킬셀룰로스, 또는 예를 들면 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 에스테르를 기재로 한다. 에틸셀룰로스 또는 셀룰로스 아세테이트의 코팅은 바람직하기는 유사라텍스 분산액으로 적용된다. 에틸셀룰로스 유사라텍스 분산액은 30중량% 분산액(Aquacoat®) 또는 25중량% 분산액(Surelease®)으로 얻을 수 있다.

지연된-방출 코팅이 수-불용성, 임의로 변형된 천연 및/또는 합성 중합체를 기재로 한다면, 코팅 분산물 또는 용액은 상응하는 중합체에 더하여, 최소 필수 필름 온도를 감소시키기 위해 본 분야의 당업자에게 알려진 통상의 생리적으로 허용가능한 가소제를 포함할 수 있다.

적당한 가소제는, 예를 들면, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트 또는 디에틸 세바케이트와 같은 $C_6 \sim C_{40}$ 의 지방족 또는 방향족 디카르복실산 및 $C_1 \sim C_8$ 의 지방족 알콜로부터의 친유성 디에스테르, 예를 들면 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 또는 아세틸 트리에틸 시트레이트와 같은 시트르산의 친수성 또는 친유성 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 예를 들면 트리아세틴과 같은 글리세롤의 에스테르, Mycacet®(아세틸화된 모노- 및 디글리세리드, $C_{23}H_{44}O_5 \sim C_{25}H_{45}O_7$), 중간-사슬 트리글리세라이드(Miglyol®), 올레산 또는 상기 가소제의 적어도 2개의 혼합물로부터의 친유성 디에스테르이다. Eudragit RS® 및 임의의 EudragitRL®의 분산액은 바람직하기는 트리에틸 시트레이트를 함유한다.

바람직하기는, 본 발명에 따른 제형의 지연된-방출 코팅은 사용된 중합체의 양에 대하여 5~50 중량%, 특히 바람직하기는 10~40 중량% 및 가장 바람직하기는 10~30중량%의 양으로 가소제를 함유한다. 각각의 경우, 예를 들면, 셀룰로스 아세테이트의 경우, 더 많은 양의 가소제가 사용될 수 있다.

더우기, 지연된-방출 코팅은 추가로 본 분야의 당업자에게 알려져 있는 통상의 보조물질, 예를 들면, 바람직하기는 탈크 또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 미끄럼제, 바람직하기는 산화철 또는 이산화티타늄과 같은 착색제, 또는 예를 들면, Tween 80®과 같은 계면활성제를 포함할 수 있다.

활성성분의 방출 프로파일은 코팅 두께와 같은 본 분야의 당업자에게 알려진 통상의 선택에 의해 또는 코팅의 구성성분으로서 추가의 보조물질의 사용에 의해 더욱 조절될 수 있다. 적당한 보조물질은 예를 들면, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 셀

를로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 만니톨과 같은 친수성 또는 pH-의존 포어 형성제 또는 폴리비닐 피롤리돈과 같은 수용성 중합체 또는 바람직하기는 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필셀룰로스와 같은 수용성 셀룰로스일 수 있다.

사용된 활성성분의 방출을 위한 본 발명에 따른 제형은 또한 추가로 위산에 내성을 갖는 코팅을 추가로 포함할 수 있고, 이것은 pH-의존 방법으로 용해된다. 이 코팅은 본 발명에 따른 제형이 용해되지 않은 상태로 위를 통과하고 활성성분은 제형이 장에 도달할 때까지 방출되지 않는 것을 보장하도록 할 수 있다.

위산 내성 코팅은 바람직하기는 메타크릴산/알킬 메타크릴레이트 공중합체, 바람직하기는 특정 단량체의 몰비가 1:1~1:2 인 메타크릴산 또는 에틸 메타크릴레이트 공중합체와 같은 메틸 메타크릴레이트, 예를 들면, Eudragit L®, Eudragit S®, Eudragit L30D-55®를 기재로 한다.

지연된-방출 코팅은 예를 들면, 용액, 분산액, 또는 현탁액의 분사에 의해, 용융법 또는 분말적용법 등과 같은 본 분야의 당업자에게 알려진 통상의 방법으로 적용될 수 있다. 용액, 분산액 또는 현탁액은 수성 또는 유기용액 또는 분산액의 형태로 사용될 수 있다. 분산용액은 바람직하기는 이와 관련하여 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 유기용매는, 예를 들면, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알콜, 예를 들면 아세톤과 같은 케톤, 예를 들면, 에틸 아세테이트와 같은 에스테르이고, 여기서 알콜 또는 케톤이 사용되는 것이 바람직하다. 코팅방법은 본 분야, 예를 들면, H. Sucker, Georg Thieme Verlag, 1991 pages 347 et seq.에 알려져 있다. 이들은 여기서 참조로서 도입되고 본 내용의 일부로 간주된다.

본 발명에 따른 제형이 다중입자 형태이면, 지연된-방출 코팅은 바람직하기는 활성성분들을 함유하는 다중입자 형태가, 생산된 후 특정 폴리머 및 임의의 추가의 보조물질로 수성 및/또는 유기 매질로부터, 바람직하기는 수성 매질로부터 유동화베드법으로 코팅되고 코팅은 바람직하기는 유동화베드에서 통상의 온도에서 동시에 건조된다.

폴리(메트)아크릴레이트-기재 코팅은 바람직하기는 30~50°C의 범위, 특히 바람직하기는 35~45°C의 범위에서 건조된다. 예를 들면 에틸셀룰로스와 같은 셀룰로스-기재 코팅의 경우, 건조는 바람직하기는 50~80°C의 범위, 더욱 바람직하기는 55~65°C의 범위에서 실시된다. 필요한 경우, 건조 이후, 안정한 방출 프로파일을 얻기 위해 온도-조절 처리가 실시될 수 있다.

본 발명에 따른 제형으로부터 활성 성분들의 지연된-방출은 지연된-방출 매트릭스에 활성 성분들을 임베드함에 의해 달성될 수 있다.

지연된-방출 매트릭스용으로 사용될 수 있는 재료는 바람직하기는 생리학적으로 허용가능한, 친수성 중합체, 바람직하기는 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르 및/또는 아크릴 수지이다. 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리(메트)아크릴산 및/또는 그들의 염, 아미드 또는 에스테르와 같은 그들의 유도체가 특히 바람직하게 사용된다.

소수성 화합물이 지연된-방출 매트릭스로서 사용되는 경우, 소수성 중합체, 왁스, 지방, 긴사슬 지방산, 지방산 알콜 또는 상응하는 에스테르 또는 에테르 또는 그들의 혼합물이 사용될 수 있다. C₁₂~C₃₀ 지방산의 모노- 또는 디글리세리드 및/또는 C₁₂~C₃₀ 지방산 알콜 및/또는 왁스 또는 그들의 혼합물이 소수성 화합물로서 특히 바람직하게 사용된다.

상기 친수성 및 소수성 매트릭스 재료의 혼합물이 사용되는 것도 가능하다.

증점제로서 성분(b)는 이것이 본 발명에 따른 제형의 구조에 의해 허용된다면, 또한 지연된-방출 매트릭스용 재료로서도 작용한다.

본 발명에 따라 요구되는, 적어도 500N, 바람직하기는 적어도 750N의 파괴응력을 갖도록 작용하는 성분(C) 및 임의로 존재하는 성분(D)는 임의의 또한 추가의 지연된-방출 재료로서 작용되는 것이 바람직하다.

상응하는 지연된-방출 화합물과 본 발명에 따른 제형의 지연된-방출을 위한, 그리고 맛을 은폐하고 및/또는 위산에 대한 내성을 갖는 코팅을 적용하기 위한 방법이 본 분야의 당업자에게, 예를 들면, Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart의 "Coated Pharmaceutical Dosage Forms-Fundamentals, manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers에 알려져 있다. 상응하는 문헌 내용은 참조로서 본 명세서에 도입되며 본 내용의 일부로 간주된다.

본 발명에 따른 제형은 인간과 동물에게 1일 1회 경구, 질 및 직장내, 바람직하기는 경구 투여하기에 적당하다.

본 발명에 따른 제형은 다중입자형, 바람직하기는 임의로 캡슐에 포장된 또는 정제에 압착-성형된 미세정제, 미세펠렛, 과립, 회전타원체, 비드 또는 펠렛의 형태일 수 있다. 다중입자형은 바람직하기는 0.1~3mm, 특히 바람직하기는 0.5~2mm 범위의 크기 또는 크기분포를 갖는다. 원하는 제형에 따라, 통상의 보조물질(B)이 임의로 제형의 제제화를 위해 또한 사용될 수 있다.

추가 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 제형은 정제, 캡슐제의 형태이거나, 경구 삼투치료 시스템(OROS)의 형태이고, 바람직하기는 적어도 하나의 추가의 남용-예방 성분(a)~(f)이 또한 존재한다.

본 발명에 따른 남용-방지 고형 제형은 바람직하기는 성분(A), (C), 임의의 (D), 임의의 적어도 하나의 추가 남용-예방 성분(a)~(f) 및 추가로 보조물질(B)를 특별히 지연된-방출 매트릭스 화합물에 혼합시켜 제조되고, 여기서 성분(a)~(f)는, 필요에 따라, 성분(C) 및 임의의 성분(D)와 별도로 혼합되고 그리고 열에 노출시키기 전에 또는 동시에 힘을 적용시킴으로써 제형으로 펠렛화 후에, 생성된 혼합물(들)이 형성된다.

펠렛화는 용융법 또는 습식펠렛법으로 수행될 수 있다.

본 발명에 따른 제형의 성분들의 혼합 또는 혼합들은 본 분야의 당업자에게 알려진 믹서에서 수행될 것이다. 예를 들면, 믹서는 롤 믹서, 쉐이킹 믹서, 전단믹서 또는 강제믹서일 수 있다.

생성된 혼합물(들)은 바람직하기는 열에 노출되기 전 또는 동시에 힘의 적용에 의해 본 발명에 따른 제형으로 직접 형성된다. 혼합물은, 예를 들면, 직접 타정에 의해 정제로 형성될 수 있다. 열에 노출됨과 동시의 직접 타정에서, 타정 수단, 즉 하부편치, 상부 편치 및 다이는 적어도 중합체(C)가 연화될 때까지 잠시 가열되고 이 중에 함께 압착된다. 열에 노출되기 전의 직접 타정에서, 압착-성형될 재료는 타정 직전에 적어도 성분(C)의 연화온도로 가열되고 그리고 나서 압착된다.

특히 지연된-방출 매트릭스 화합물 중의 성분(A), (C), 임의의 (D), 임의의 존재하는 성분(a)~(f) 및 임의의 추가의 보조물질(B)의 생성 혼합물(들)은 우선 펠렛화되고 그리고 나서 열에 노출되기 전에 또는 동시에 힘의 적용에 의해 본 발명에 따른 제형으로 형성된다.

활성성분 및/또는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 그들의 염(A) 및 임의의 성분(a)~(f)와 같은 생리학적으로 허용가능한 보조 물질(B) 및 임의로 지연된-방출 매트릭스 화합물 및 적어도 하나의 합성 또는 천연 중합체(C) 및 임의의 왁스(D)를 함유하는 생성 혼합물을 힘을 적용하여 제형으로 형성하고, 임의의 형성된 물품을 단일과립화하고 및 임의의 각 경우 그들을 크기대로 등급화하도록, 적어도 성분(C)의 연화점으로 가열한 후 또는 가열 중, 형성된 물품이 적어도 500N, 바람직하기는 적어도 750N의 파괴강도를 나타낼 때까지 그들을 힘에 노출시키고, 임의로 지연된-방출 코팅으로 임의로 그들에게 커버를 제공하고 그리고 임의로 모든 형성 물품들을 다시 혼합하는 것이 가능하다. 이와 같은 방법은 또한 국제특허출원 PCT/EP2004/014697의 목적이고, 그것의 상응하는 내용은 참조로서 여기에 도입되고 그러므로 본 발명의 내용의 일부로 간주되어야 한다. 항산화제의 사용에 의해 생산과정동안 불활성 기체 대기의 유지를 포기하는 것이 가능하다는 것이 본 분야의 당업자들에게 알려져 있다.

더우기, 혼합물 및/또는 형성된 물품의 필연적인 가열은 적어도 500N, 바람직하기는 750N의 본 발명에 따른 파괴강도 또는 강도를 얻기 위한 힘의 필연적인 적용 전 또는 동안 초음파의 도움으로 달성될 것이다. 상응하는 과정은 국제특허출원 PCT/EP2005/004225에 기재되어 있고 본 명세서에 참조로서 도입되며 따라서 본 발명의 내용의 일부로 간주된다.

성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)가 본 발명에 따른 제형에 존재한다면, 이들이 이와 같은 방법으로 제제화되거나 또는 이와 같이 낮은 투여량으로 존재한다는 것을 확실히 하도록 관심을 기울이어야 하고, 바르게 투여되었을 때, 제형은 환자 또는 활성성분의 효능을 손상시키는 효과가 사실상 없다는 것에 주의하여야 한다.

본 발명에 따른 제형이 성분(d) 및/또는 (f)를 함유한다면, 투여량은 올바르게 경구적으로 투여되었을 때 부정적 효과가 발생되지 않도록 선택되어야 한다. 그러나, 제형의 의도된 투여량이 특히 어린이에 의해 부주의하게 초과하거나, 또는 남용된 경우, 구역질 또는 구토성향 또는 나쁜 맛이 생성된다. 올바른 경구 투여의 경우 환자에 의해 여전히 견딜 수 있는 성분(d) 및/또는 (f)의 특정량은 단순한 예비 시험에 의해 본 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다.

그러나, 본 발명에 따른 제형이 사실상 분쇄가 불가능하다는 사실과 상관없이, 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)를 함유하는 제형이 보호되어 제공된다면, 이들 성분들은 남용되어 투여될 때, 이들은 남용자에게 강한 부정적 효과를 가져오기에 충분히 높은 투여량으로 사용되어야 한다. 이것은 바람직하기는 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)로부터 사용된 적어도 활성성분의 공간적 분리에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성성분은 바람직하기는 적어도 하나의 서브유닛(X)에 존재하고 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)는 적어도 하나의 서브유닛(Y)에 존재하고, 여기서, 제형이 바르게 투여되면, 성분 (c),(d) 및 (f)는 섭취 후 및/또는 신체에 대한 그들의 효과를 발휘하지 않고 제제화의 남은 성분은 특히 성분 (C)와 임의의 (D)에서 동일하다.

본 발명에 따른 제형이 성분(c) 및 (d) 또는 (f)의 적어도 2개를 포함한다면, 이들은 각각 같거나 또는 다른 서브유닛(Y)에 존재할 수 있다. 바람직하기는, 존재하면, 모든 성분 (c) 및 (d) 및 (f)가 하나의 동일한 유닛(Y)에 존재한다.

서브유닛(들)(X) 및 서브유닛(들)(Y)로의 공간적 분리에 관하여 그리고 제형에서 이들 서브유닛들의 배열에 관계없이, 서브유닛(X)는 상기 활성성분들이 1일 1회 투여로 조절된 방출을 확실히 하도록 지연된-방출형으로 이들 성분들을 함유한다.

본 발명의 목적을 위해, 서브유닛들은 고형 제형이고, 각각의 경우, 본 분야의 당업자에게 알려진 통상의 보조물질 이외에, 활성성분, 적어도 하나의 중합체(C), 임의의 왁스(D) 및 임의의 적어도 하나의 임의로 존재하는 성분(a) 및/또는 (b) 및/또는 (e), 또는 각각의 경우에 적어도 하나의 중합체(C) 및 길항제(들) 및/또는 구토제(들) 및/또는 성분 (e) 및/또는 성분 (f) 및 임의의 적어도 하나의 임의로 존재하는 성분들 (a) 및/또는 (b) 및 임의로 지연된-방출 매트릭스 성분을 함유한다. 서브유닛의 각각이 상기 공정에 따라 제제화되는 것이 확실한지를 확인해야 한다.

본 발명에 따른 제형의 서브유닛(X) 및 (Y)에서 성분(c) 또는 (d) 또는 (f)로부터의 사용된 활성성분의 분리된 제형의 실질적인 이점은, 올바르게 투여되었을 때, 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)가 섭취시 및/또는 신체에서 거의 방출되지 않거나, 환자의 신체를 통과할 때, 환자 또는 치료적 성공을 약화시키는 효과를 나타내지 않는 작은 양으로만 방출되고, 오직 그들이 효과적이 되도록 충분히 흡수되지 못하는 위치에서만 유리된다는 것이다. 제형이 올바르게 투여되면, 성분 (c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)의 어느 것도 환자의 신체로 거의 방출되지 않거나 또는 환자에 의해 인식되지 않는다.

본 분야의 당업자는 상기 조건이 사용되는 특정 성분 (c), (d) 및/또는 (f)의 작용 및 서브유닛 또는 제형의 제제화의 함수로서 변화될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 특정 제형의 최적 제제화는 단순한 예비시험에 의해 결정될 수 있다. 필수적인 것은 특정 서브유닛이 중합체(C)와 임의의 (D)를 함유하고 상기 방법으로 제제화되는 것이다.

예상과 달리, 남용자가 성분 (c) 및/또는 (e) 및/또는 (d) 및/또는 (f)를 서브유닛(Y)에 포함하는 본 발명에 따른 제형을 활성성분의 남용을 목적으로 분쇄하는데 성공하고 적절한 추출제로 추출되어질 분말을 얻기 위해서는, 활성성분 뿐 아니라 특정 성분(c) 및/또는 (e) 및/또는 (f) 및/또는 (d)를 활성성분과 쉽게 분리할 수 없는 형태로 얻을 것이고, 조절되어진 제형이, 특히 경구 및/또는 비경구적 투여에 의해 투여될 때, 섭취 즉시 및/또는 신체에 제형의 효과가 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)에 상응하는 남용자에 대한 추가의 부정적 효과와 결합하여 나타나고 또는 활성성분을 추출하려는 의도가 있을 때, 착색은 억제자로서 작용할 것이고 따라서 제형의 남용을 막을 것이다.

활성성분이, 바람직하기는 다른 서브유닛에서 제제화됨에 의해, 성분(c), (d) 및/또는 (e)와 공간적으로 분리되는 본 발명에 따른 제형은 여러 다양한 방법으로 제제화될 수 있고, 여기서 상응하는 서브유닛은, 성분(c) 및/또는 (d)의 방출을 위한, 그리고 활성성분의 방출을 위한 상기 조건이 만족되는 조건으로, 즉 1일 1회 투여를 위해 조절된 방출이 만족되는 조건으로, 각각 서로에 대하여 어느 원하는 공간적 배열로 본 발명에 따른 제형에 존재할 것이다.

본 분야의 당업자는, 올바르게 투여되었을 때 24시간에 걸친 제형의 남용-방지성분이나 활성성분 방출이 제제화의 특성에 의해 약화되지 않고 그리고 중합체(C)가 제제화에 포함되고 제제화는 상기 공정에 따라 실시되는 한, 또한 임의의 존재하는 성분(들) (a) 및/또는 (b)가 모두 특정 서브유닛 (X) 및 (Y)에서 본 발명에 따른 제형으로 및 서브유닛 (X)와 (Y)에 상응하는 독립적인 서브유닛(Y')의 형태로 제제화된다는 것을 이해할 것이다.

본 발명에 따른 제형의 바람직한 구현예에서, 서브유닛 (X)와 (Y)는 다중입자 형태로 존재하고, 여기서 미세정제, 미세 캡슐제, 미세 펠렛, 과립, 회전타원체, 비드 또는 펠렛이 바람직하고 서브유닛(X)와 (Y) 모두에 대하여 동일한 형, 즉 구형이 선택됨으로써, 기계적 선택에 의해 서브유닛(X)와 (Y)를 분리하는 것은 불가능하다. 다중입자 형태는 0.1~3mm, 바람직하기는 0.5~2mm 범위의 크기를 갖는다.

다중입자 형태에서 서브유닛(X)과(Y)는 또한 바람직하기는 캡슐에 포장되거나 또는 정제로 압출성형되고, 여기서 각 경우에 최종 제형은 서브유닛(X)과(Y)가 또한 결과의 제형에 보유되는 방법으로 진행된다.

동일한 모양의 각각의 다중입자 서브유닛(X) 또는(Y)는 남용자가 단순 분류에 의해 서로를 분리할 수 없도록 가시적으로 구별할 수 없어야 한다. 이것은, 예를 들면, 동일한 코팅의 적용에 의해 달성되고, 이 꾸밈기능과 구별하여, 예를 들면, 활성성분의 지연된-방출 또는 위산에 대한 마감 내성 또는 특정 서브유닛에 대한 맛 은폐의 제공과 같은 추가의 기능이 병합될 수 있다.

본 발명의 추가의 바람직한 구현예에서, 서브유닛(X)과(Y)는 각 경우에 서로에 대하여 층으로 배열된다.

이 목적을 위해, 층상화된 서브유닛(X)과(Y)는 바람직하기는 본 발명에 따른 제형에서 서로에 대하여 수직으로 또는 수평으로 배열하고, 여기서 각각의 경우 하나 이상의 층상화 서브유닛(X) 및 하나 이상의 층상화 서브유닛(Y)가 또한 제형에 존재할 수 있고, 바람직한 층 서열(X)-(Y) 또는(X)-(Y)-(X)와 구별하여, 임의의 성분(a) 및/또는(b)를 함유하는 층과 결합하여 어느 원하는 다른 층 서열이 고려될 수 있다.

본 발명에 따른 또 다른 바람직한 제형은 서브유닛(Y)가 지연된-방출 서브유닛(X)에 의해 완전히 둘러싸인 코어를 형성하는 것이고, 여기서 분리층(Z)이 상기 층들 사이에 존재할 수 있다. 이와 같은 구조는 바람직하기는 또한 상기 다중입자 형에 적절하고, 여기서 서브유닛(X)과(Y) 모두 및 임의로 존재하는, 본 발명에 따른 정도요구를 만족해야하는 분리층(Z)은 하나 및 동일한 다중입자형으로 제제화된다.

본 발명에 따른 바람직한 구현예에서, 서브유닛(X)은 코어를 형성하고, 이것은 서브유닛(Y)에 의해 포함되어 있고, 여기서 후자는 코어로부터 제형의 표면으로 인도하는 적어도 하나의 채널을 포함한다.

본 발명에 따른 제형은, 서브유닛(X)의 한 층과 서브유닛(Y)의 한층 상이에, 각각의 경우, 하나 이상의, 바람직하기는 하나의, 임의의 팽창가능한 분리층(Z)를 포함할 수 있고, 이것은 서브유닛(X)을(Y)로부터 공간적으로 분리하는 작용을 한다.

본 발명에 따른 제형이 층상화된 서브유닛(X)과(Y) 및 임의로 존재하는 분리층(Z)를 적어도 부분적으로 수직 또는 수평 배열로 포함한다면, 제형은 바람직하기는 정제, 공압출물(coextrudate) 또는 라미네이트의 형태를 취한다.

하나의 특별한 바람직한 구현예에서, 서브유닛(Y)의 프리 표면 전체 및 서브유닛(들)(X)의 프리 표면의 적어도 일부 및 임의로 존재하는 분리층(들)(Z)의 프리표면의 적어도 일부는 성분(c) 및/또는(e) 및/또는(d) 및/또는(f)의 방출을 예방하는 적어도 하나의 장벽층(Z')로 코팅될 수 있다. 장벽층(Z')은 또한 본 발명에 따른 강도 조건을 만족하여야 한다.

본 발명에 따른 제형의 또 다른 특히 바람직한 구현예는 서브유닛(X)과(Y)의 층 및 그 사이에 배열된 적어도 하나의 푸시(push)층(p), 및 임의의 분리층들의 수직 또는 수평 배열을 포함하고, 이 제형에서, 서브유닛(X)과(Y), 푸시층 및 임의로 존재하는 분리층으로 이루어진 층 구조물의 프리 표면 모두에는 반투과성 코팅(E)이 제공되고, 이것은 방출 매질, 즉 통상의 생리적 액체에 대해서는 투과성이지만, 활성성분과 성분(c) 및/또는(d) 및/또는(f)에 대하여는 불투과성이고, 여기서 이 코팅(E)은 서브유닛(X)의 영역에서 활성성분의 방출을 위한 적어도 하나의 구멍을 포함한다.

상응하는 제형은, 예를 들면 구강삼투치료시스템(OROS)이라는 이름으로 US 4,612,008, US 4,765,989 및 US 4,783,337로부터 그것의 생산을 위한 적당한 재료와 방법이 본 분야의 당업자에게 알려져 있다. 상응하는 설명이 참조로서 본 명세서에 도입되고 본 명세서의 일부로 간주된다.

진통제 오피오이드와 혐오제로서의 염료를 함유하는 삼투 제형은 선행기술(WO 03/015531)로부터 본 발명의 당업자에게 알려져 있다. 정제 코어는 바람직하기는 2개의 층, 오피오이드-함유층과 푸시층으로 구성되고, 여기서 푸시층은 혐오제로서 염료를 함유한다. 상응하는 설명은 여기서 참조로서 도입되고 본 명세서의 일부로서 간주된다.

추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 제형의 서브유닛(X)은 정제의 형태이고, 그것의 가장자리 끝면과 임의의 2개의 주 끝면은 성분(c) 및/또는(d) 및/또는(f)를 함유하는 장벽층(Z')으로 덮인다.

본 분야의 당업자는 본 발명에 따른 제형의 제제화에서 각각의 경우 사용된 서브유닛(들)(X) 또는(Y) 및 임의로 존재하는 분리층(들)(Z) 및/또는 장벽층(들)(Z')의 보조물질은, 24시간에 걸쳐 활성성분의 방출이 유지되는 동안, 본 발명에 따른

제형에서 그들의 배열의 함수, 투여 방법 및 존재하는 활성물질 또는 임의로 존재하는 성분(a) 및/또는 (b) 및/또는 (e) 및 성분 (c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)의 함수에 따라 변할 것이다. 각 경우에 필요한 특성을 갖는 재료는 본 분야의 당업자에게 알려져 있다.

본 발명에 따른 제형의 서브유닛(Y)로부터 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)의 성분의 방출이 커버, 바람직하기는 장벽층에 의해 예방된다면, 서브유닛은 본 발명에 따른 제형의 경도 조건을 만족하기 위해 적어도 하나의 중합체(C) 및 임의의 성분(D)가 포함된다면, 본 발명의 당업자에게 알려진 통상의 재료로 이루어질 수 있다.

상응하는 장벽층(Z')이 성분(c) 및/또는 (d) 및/또는 (f)의 방출을 막기 위해 제공되지 않는다면, 서브유닛의 재료는 서브유닛(Y)로부터 특정 성분(c) 및/또는 (d)의 방출이 실질적으로 방해되도록 선택되어야 한다.

하기의 재료는 본 목적을 위해 특히 바람직하게 사용될 수 있는 장벽층의 생산에 또한 적절할 것이다.

바람직한 재료는 알킬셀룰로스, 히드록시알킬셀룰로스, 글루칸, 스킬러로우글루칸, 만난, 크산탄, 폴리[비스(p-카르복시페녹시)]프로판과 세바스산의 바람직하기는 20:80의 몰비의 공중합체(Polifeprosan 20®이라는 상품명으로 시판), 카르복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로셀룰로스, (메트)아크릴산과 그들의 에스테르를 기재로 하는 중합체, 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 할로젠화 폴리비닐, 폴리글리콜리드, 폴리실록산 및 폴리우레탄 그리고 그들의 공중합체 또는 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

특히 바람직한 재료는 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시부틸메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, (저, 중 또는 고분자량의)셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 트리아세테이트, 소듐 셀룰로스 설페이트, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리에틸 메타크릴레이트, 폴리부틸 메타크릴레이트, 폴리이소부틸메타크릴레이트, 폴리헥실 메타크릴레이트, 폴리이소데실 메타크릴레이트, 폴리라우릴 메타크릴레이트, 폴리페닐 메타크릴레이트, 폴리메틸 아크릴레이트, 폴리이소프로필 아크릴레이트, 폴리이소부틸 아크릴레이트, 폴리옥타데실 아크릴레이트, 폴리에틸렌, 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리비닐알콜, 폴리비닐 이소부틸 에테르, 폴리비닐아세테이트 및 폴리비닐 클로라이드를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

특히 바람직한 공중합체는 부틸 메타크릴레이드와 이소부틸 메타크릴레이드의 공중합체, 메틸비닐에테르와 고분자량 말레산의 공중합체, 메틸비닐에테르와 말레산 모노에틸 에스테르의 공중합체, 메틸비닐에테르와 말레산 무수물의 공중합체 및 비닐알콜과 비닐 아세테이트의 공중합체를 포함하는 군으로부터 선택된다.

장벽층을 제제화하는데 적당한 추가의 재료는 전분-충전 폴리카프로락톤(WO98/20073), 지방족 폴리에스테르아미드(DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), 지방족 및 방향족 폴리에스테르 우레탄(DE 19822979), 폴리히드록시알카노에이트, 특히 폴리히드록시부티레이트, 폴리히드록시말레이드, 카제인(DE 4 309 528), 폴리락티드 및 코폴리락티드(EP 0 980 894 A1)이다. 상응하는 설명은 여기에 참조로서 도입되었고 본 발명의 일부로 간주된다.

상기 재료들은 임의로 본 분야의 당업자에게 알려져 있는 추가의 통상의 보조물질과 혼합될 수 있고, 바람직하기는 글리세릴 모노스테아레이트, 반-합성 트리글리세리드 유도체, 반-합성 글리세리드, 수소첨가된 피마자유, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 스테아레이트, 칼슘, 소듐 벤조에이트, 보린산, 및 콜로이드성 실리카, 지방산, 치환된 트리글리세리드, 글리세리드, 폴리옥시알킬렌 글리콜 및 그들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명에 따른 제형이 분리층(Z')을 포함한다면, 상기층은, 커버안된 서브유닛(Y)와 같이, 바람직하기는 장벽층으로 기재된 상기 재료들로 이루어질 수 있다. 본 분야의 당업자는 특정 서브유닛으로부터 활성성분 또는 성분(c) 및/또는 (d)의 방출이 분리층의 두께에 의해 조절될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

본 발명에 따른 제형은 24시간에 걸쳐 활성성분의 조절된 방출을 나타내고, 그러므로 1일 1회 투여에 적절하다.

파괴응력 측정법

재료가 각각 성분(C) 또는 (D)로서 사용될 수 있는지를 확인하기 위해, 재료를, 적어도 폴리머의 연화점에 상응하는 온도에서 150N의 힘을 사용하여 압착-성형하여 직경 10mm 및 높이 5mm의 정제를 형성하고, 재료의 DSC 다이어그램의 도움으로 측정하였다. 이 방법으로 제조된 정제를 사용하여, 파괴응력을 European Pharmacopoeia 1997, page 143, 144, method no. 2.9.8에 기재된 정제의 파괴응력을 측정하는 방법을 이용하여 하기 장치로 측정하였다. 측정을 위해 사용된 장치는 "Zwick Z 2.5" Zwick 재료 시험기, 최대 1150 mm의 당김(draw)을 갖는 Fmax=2.kN 재료 시험기였고, 이것은 기둥과 축, 100mm의 틈새, 0.1~800mm/분으로 조절될 수 있는 시험 속도 및 시험조절 소프트웨어를 갖는 설비를 통해 조절될 수 있다. 측정은 나사식 인서트와 실린더(직경 10mm)를 갖는 가압 피스톤, 힘 변환기, Fmax=1kN, 직경=8mm, ISO 7500-1에 대한 10 N으로부터 클래스 0.5, 2N으로부터 클래스 1을 이용하여, DIN 55350-18에 대한 제조자의 시험 증명서 M(Zwick gross force Fmax=1.45 kN)(모든 장비는 Zwick GmbH & Co. KG, 제품, Ulm, 독일)으로 실시되었고, 시험기 주문번호는 BTC-FR 2.5 TH. D09, 힘변환기 주문번호는 BTC-LC 0050N. P01, 중심선측량기구 주문번호는 BO 70000 S06였다.

도 1은 정제의 파괴응력의 측정법, 특히 측정 전과 측정 중에 이 목적을 위해 사용된 정제(4)에 대한 조절장비(6)를 나타낸다. 이 목적을 위해, 정제는 2 부분으로 이루어진 2개의 고정장비의 도움으로 힘을 적용하기 위한 장비(도시안함)의 상부 압력 플레이트(1)과 하부 압력 플레이트(3) 사이에 있고, 이것은 측정할 정제의 수용과 중심맞춤을 위해 필요한 거리(5)를 맞춘 후 각각 상부 또는 하부 압력 플레이트에 고정된다(도시 안함). 거리(5)를 맞추기 위해, 2 부분으로 이루어진 고정장비는 그들이 위치된 압력 플레이트에서 수평으로 내부 또는 외부로 이동될 수 있다.

힘의 특정 작용하에 파괴에 대한 내성을 갖는다고 생각되는 정제는 파괴되지 않는 것 뿐 아니라 힘의 작용하에 가소적 변형을 견딜 수 있는 것을 포함한다.

본 발명에 따라 얻어진 제형의 파괴응력은 동일한 측정법으로 측정되고, 여기서 정제 이외의 제형이 또한 시험된다.

본 발명은 실시예를 참조로 아래에 설명된다. 이들 설명은 단순히 예의 방법으로 주어지고 본 발명의 일반적인 관점을 제한하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)페놀을 함유하는 남용-방지 정제의 제조

표 1에 기재된 지연된-방출 매트릭스 재료로서 활성성분 염산염, 폴리에틸렌 옥사이드 분말 및 히드록시프로필메틸셀룰로스(Metholose 90 SH 100 000)의 양들을 자유낙하 믹서에서 혼합하였다. 다이, 직경 13mm의 상부편치 및 하부편치로 이루어진 타정수단을 가열 캐비넷에서 90℃로 가열하였다. 분말 혼합물 중 600mg을 가열된 수단으로 압축성형하고, 압력을 적어도 15초 동안 유지하였다.

[표 1]

성분	정제 당	완성 배치
활성성분 HCl	200.0mg	60.0g
폴리에틸렌 옥사이드, NF, MW 7000000 (Polyox WSR 303, 다우케미칼)	360.0mg	138.0g
히드록시프로필메틸셀룰로스 100 000 mPas(Metholose 90 SH 100 000)	40.0mg	12.0g
총중량	600.0mg	210.0g

정제의 파괴응력은 상기 방법을 사용하여 측정하였다. 정제는 해머를 사용하여도, 막자와 막자사발에 의해서도 분쇄되지 않았다.

생성된 정제로부터 인비트로 방출

생성된 정제로부터 활성성분 염산염의 인비트로 방출을 European Pharmacopoeia에 기재된 방법에 따라 싱커를 갖는 패들교반기에서 측정하였다. 방출매질의 온도는 37℃였고 교반기의 회전속도는 75/분이었다. 사용된 방출매질은 위산, pH 6.8 600ml였다. 각 경우, 어느 한번에 용해 매질로 방출된 활성성분 염산염의 양을 스펙트로포토미터로 측정하였다. 각 시점에 활성성분 염산염의 전체량에 대한 방출량 백분율을 표 2에 나타내었다.

[표 2]

시간, 분	방출량, 중량%
30	12
240	42
480	65
720	80
1080	94
1440	99

도면의 간단한 설명

도 1은 정제의 파괴응력의 측정법, 특히 측정 전과 측정 중에 이 목적을 위해 사용된 정제(4)에 대한 조절장비(6)를 나타낸다.

도면

도면1

